

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**211 497 A9**

(21) A kérelem ügyszám: P/P 00142  
(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 02.

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**A 61 K 31/66**

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 5,358,941 országkódja: US  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 12. 02.  
Az oltalom e naptól számított 20 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(72) Feltalálók:

Kramer, Kenneth A., Green Lane, Pennsylvania (US)  
Katdare, Ashok V., Norristown, Pennsylvania (US)  
Bechard, Simon R., Laval, Quebec (CA)

(73) Szabadalmaz:

MERCK & Co. Inc., Rahway, New Jersey (US)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54) **Szárazon formált bisz-foszfonsav-származékot és laktózt tartalmazó  
készítmények**

**Az átmeneti oltalom az 1–8. igénypontokra vonatkozik.**

A gyógyszeripar különböző módszereket alkalmaz gyógyszerészeti hatóanyagok tablettá készítmény formájában történő előállításához. Az egyik legelterjedtebb módszer ezek közül a nedves granulálás.

Ismert, hogy több bisz-foszfonsav-származék használható csontreszorpcióval kapcsolatos betegségek kezelésére és megelőzésére. A vegyületek jellemző példái a következő dokumentumokban találhatók: USP 3 962 432, USP 4 054 598, USP 4 267 108, USP 4 327 039, USP 4 621 077, USP 4 624 947, USP 4 746 654, USP 4 922 077 és a 0 252 504. számon közzétett európai szabadalmi leírás. A bisz-foszfonsavak tablettává alakítására szolgáló hagyományos eljárások azonban súlyos nehézségeket vetnek fel.

Például a bázisos nitrogéntartalmú csoportot tartalmazó bisz-foszfonsavak kölcsönhatásba léphetnek a szokásos készítményekben szereplő laktózzal, ami elszíneződéshez, instabilitáshoz és hatáscsökkenéshez vezet. A hatóanyag ilyen lebomlása különösen kifejezett víz és/vagy magas hőmérséklet jelenlétében. Feltételezések szerint ez az inkompatibilitás főként az ún. Maillard (vagy "barnulási") reakció eredménye, amelynek során a bisz-foszfonsavban lévő szabad aminocsoport a cukor (például laktóz) glikozidos hidroxilcsoportjával reagál, és ez óhatatlanul barna színű bomlástermékek képződéséhez vezet. Bár ez a probléma elkerülhető, ha kihagyják a laktózt, a laktóz, mint inert hígítószer alkalmazása általában mégis kívánatos.

A találmány ezt a problémát oldja meg, oly módon, hogy olyan tablettá készítményt és az ezen készítmény előállítására szolgáló eljárást hoz létre, amely a készítményben lévő bisz-foszfonsav és a laktóz közötti kölcsönhatást kiküszöböli. Ezenkívül a találmány egy eljárás-technikai előnnyel is szolgál, mivel a találmányhoz a komponenseket csak össze kell keverni granulálás vagy a préselés előtti vízhozzáadás nélkül.

A találmány tárgya egyrészt eljárás bisz-foszfonsav-származékot tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására közvetlenül préselhető (szárazon kevert) tablettá összetétellel. Az eljárás során bisz-foszfonsav keveréket és minimális mennyiségű egyéb eljárási segédanyagokat alkalmazunk, vizet nem adagolunk. A tablettá készítményt úgy állítjuk elő, hogy a készítmény komponenseit összekeverjük hidratálás nélkül (vagyis a keverékhez vizet nem adagolunk), majd a keveréket közvetlenül préseljük.

Közelebbről a találmány tárgya eljárás hatóanyagként bisz-foszfonsavat tartalmazó tablettá előállítására, amelynek során elegyet állítunk elő, oly módon, hogy a hatóanyagot hígítószerrel, száraz kötőanyaggal, szétválasztó segédanyaggal, és adott esetben egy vagy több további komponenssel, amely lehet préselési segédanyag, ízesítőanyag, ízjavító anyag, édesítőszer, konzerválószer: összekeverjük, a keverékhez kötőanyagot adagolunk és a kapott síkosított keveréket a kívánt tablettá formába préseljük.

Az ismertetett eljárás alkalmazható szilárd adagolási formák, főként tabletták előállítására, amelyeket a gyógyászatban lehet alkalmazni.

Az előnyös hígítószerrel közöl megemlíti a lak-

tózt. Főként a vízmentes laktóz előnyös az eljárás áramlási paraméterei szempontjából, bár a hidratált, gyorsan folyó laktóz is használható.

A száraz kötőanyagok közül előnyös a cellulóz. Különösen előnyös a mikrokristályos cellulóz. A mikrokristályos cellulóz kereskedelmi forgalomban az FMC Corporation termékeként "Avicel" néven kapható.

A szétválasztó elősegítő szer lehet valamely módosított keményítő vagy módosított cellulóz polimer, előnyös a kroszkarmellóz-nátrium. A kroszkarmellóz-nátrium NF A típus kereskedelmi forgalomban az "Ac-di-sol" néven kapható.

A kötőanyagok közül előnyös például a magnézium-sztearát.

A találmány szerint hatóanyagként alkalmazható bisz-foszfonsav-származékok közül példaként a következőket említjük:

4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav, N-metil-4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

4-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

3-amino-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav, 3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil-amino)-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

1-hidroxi-2-[3-piridil]etilidén-1,1-bisz-foszfonsav, és 4-(hidroxi-metilén-1,1-bisz-foszfonsav)-piperidin.

Ugyancsak alkalmazhatók az említett vegyületek gyógyászatiilag megfelelő sói.

A bisz-foszfonsavak előállítására szolgáló eljárások ismertek, lásd például USP 3 962 432, USP 4 954 598, USP 4 267 108, USP 4 327 039, USP 4 407 761, USP 4 621 077, USP 4 624 947, USP 4 746 654, USP 4 922 077, és a 0 252 504 számon közzétett európai szabadalmi leírás. Konkrétan a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav és a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsó trihidrát előállítására szolgáló eljárások sorrendben a 4 407 761. illetve 4 922 077 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismertek.

A bisz-foszfonsav-származék gyógyászatiilag alkalmazható sói ugyancsak felhasználhatók a találmány szerint. A bisz-foszfonsavak bázisos sói közül példaként megemlíti az ammóniumsókat, az alkálifém-sókat, így a kálium- és nátriumsókat (beleértve a mono-, di- és trinátriumsókat), különösen előnyösek a nátriumsók, továbbá az alkáliföldfém-sókat, például a kalcium- és magnéziumsókat, a szerves bázisokkal alkotott sókat, például a diciklohexil-aminsókat, az N-metil-D-glükaminsókat, és az aminosavakkal, például az argininnel, lizinnel és hasonlókkal alkotott sókat. Előnyösek a nem toxikus biológiailag elfogadható sók. Ezek a sók ismert eljárásokkal állíthatók elő, lásd például USP 4 922 077. számú szabadalmi leírás.

Találmányunk értelmében a bisz-foszfonsav-származékok közül előnyös a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav. Még előnyösebb, ha a bisz-fosz-

fonsav a 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav nátriumsója, különösen előnyösen 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsója trihidrátja.

A találmány vonatkozik az ismertetett eljárással előállított, bisz-foszfonsavat tartalmazó közvetlenül préselt gyógyszerkészítményre, például tablettára is. Általában az ilyen készítmény hatóanyagként kb. 0,5–40 tömeg% bisz-foszfonsavat és kb. 60–99,5 tömeg% segédanyagot tartalmaz víz hozzáadása nélkül. Közélebből a segédanyagok a következők: hígítószer, száraz kötőanyag, szétesést elősegítő szer és kenőanyag. Az előnyös segédanyagok közül megemlíjtük a vízmentes laktózt vagy a hidratált, gyorsan folyó laktózt; a mikrokristályos cellulózt, a kroszkarmellóz-nátriumot és a magnézium-sztearátot.

Az előnyös gyógyszerkészítmények hatóanyagként kb. 0,5–40 tömeg% bisz-foszfonsavat, valamint kb. 10–80 tömeg% vízmentes laktózt vagy hidratált, gyorsan folyó laktózt; kb. 5–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt; kb. 0,5–10 tömeg% kroszkarmellóznátriumot és kb. 0,1–5 tömeg% magnézium-sztearátot tartalmaznak.

Az előnyös gyógyszerkészítmények általában tablettá alakúak. A tablettá lehet például 50 mg–1,0 g nettó tömegű, előnyösen 100–500 mg nettó tömegű, különösen előnyösen 200–300 mg nettó tömegű.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények közül különösen előnyösek azok, amelyek kb. 0,5–25 tömeg% bisz-foszfonsav-származékot tartalmaznak a következők közül: 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav és 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsó-trihidrát; tartalmaznak továbbá kb. 30–70 tömeg% vízmentes laktózt vagy hidratált, gyorsan folyó laktózt; kb. 30–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt; kb. 0,5–5 tömeg% kroszkarmellóznátriumot és kb. 0,1–2 tömeg% magnézium-sztearátot.

Különösen előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek kb. 1–25 tömeg% hatóanyagot, kb. 40–60 tömeg% vízmentes laktózt, kb. 35–45 tömeg% mikrokristályos cellulózt, kb. 0,5–2 tömeg% kroszkarmellóznátriumot és kb. 0,1–1 tömeg% magnézium-sztearátot tartalmaznak. A kereskedelmi elterjesztésre szánt előnyös gyógyszerkészítmények közül a következőket említjük:

2,5 mg hatóképeségű szabad savat tartalmazó tabletták:

kb. 1,63 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 56,87 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmellóz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

5 mg hatóképeségű szabad savat tartalmazó tabletták:

kb. 3,25 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 55,25 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmellóz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

25 mg hatóképeségű szabad savat tartalmazó tabletták:

kb. 16,4 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 42,1 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmellóz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

50 mg hatóképeségű szabad savat tartalmazó tabletták:

kb. 21,8 tömeg% 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav-mononátriumsó-trihidrát; kb. 36,7 tömeg% vízmentes laktóz; kb. 40 tömeg% mikrokristályos cellulóz; kb. 1 tömeg% kroszkarmellóz-nátrium és kb. 0,5 tömeg% magnézium-sztearát.

A találmány szerinti tablettá alakú gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak egy vagy több további formálási segédanyagot, amely a gyógyszerészeti formálásnál ismert rendkívül sokféle vivőanyag közül választható. A tablettá kívánt tulajdonságai függvényében bármely számú komponens választható önmagában vagy kombinációban a tablettá készítmények előállításánál ismert tulajdonságaik szerint. Az ilyen komponensek közül példaként megemlíjtük a hígítószereket, a préselési segédanyagokat, szétesést elősegítő szereket, kenőanyagokat, kötőanyagokat, ízesítőanyagokat, ízjavítókat, édesítőszereket és a konzerválószereket.

Leírásunkban a "tablettá" kifejezésen préselt gyógyszerészeti adagolási készítményeket értünk, amelyek lehetnek tetszés szerinti alakúak és méretűek, lehetnek bevonattal ellátottak vagy bevonat nélküliek. A bevonatként alkalmazható anyagok közül példaként megemlíjtük a hidroxi-propil-metil-cellulózt, a hidroxi-propil-cellulózt, a titán-oxidot, a talkumot, az ízesítőszereket és a színezékeket.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a kalcium vagy foszfát metabolizmus rendellenességeinek és az ezzel kapcsolatos betegségeknek a terápiás célú vagy profilaktikus célú kezelésére használhatók. Ezeket a betegségeket két csoportba oszthatjuk:

1) Kalciumsók, főként kalcium-foszfát abnormális (ektópiás) lerakódásai, szövetek patológikus keményedése és csontdeformálódások.

2) Olyan kondíciók, amelyek számára a csontreszorpció csökkenése előnyös lehet. A csontreszorpció csökkenése javíthatja a reszorpció és a képződés közötti egyensúlyt, csökkenti a csontvesztést vagy csontnövekedést eredményez. A csontreszorpció csökkenése enyhítheti az oszteolitikus bántalmakkal kapcsolatos fájdalmakat és csökkentheti az ilyen bántalmak megjelenését és/vagy növekedését.

Ezek a betegségek a következők: oszteoporózis (beleértve az ösztrogénhiányt, a glükokortikoid által kiváltott és az öregséggel kapcsolatos nehéz mozgást), a csontképzési zavar, a Paget-betegség, csontképződéssel kapcsolatos izomgyulladás, Bechterew-kór, rosszindulatú hiperkalcémia, áttételes csontbetegségek, peridontális betegség, epeköbetegség, vesekőbetegség, uréterkőbetegség, hólyagkő, az erek megkeményedése (szklerózis), ízületi gyulladás, bursitis, ideggyulladás és tetánia.

A megnövekedett csontreszorpciót patológiusan magas kalcium és foszfát koncentrációk kísérhetik a

plazmában, ezek enyhíthetők a találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazásával.

A következő példákat a találmány illusztrálása céljából adjuk meg, ezek nem szolgálhatnak a találmány oltalmi körének vagy szellemének korlátozására.

### 1. példa

Eljárás 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszonsav tartalmú 5 mg-os tabletták előállítására

Komponensek	Tablettánként	4000 tablettánként
hatóanyag (mononátriumsó-trihidrát)	6,55 mg	26,2 g
vízmentes laktóz NF	110,45 mg	441,8 g
NF mikrokristályos cellulóz	80,0 mg	320,0 g
NF magnézium-sztearát tapinthatatlan por	1,00 mg	4,0 g
kroszkarmellóz-nátrium NF A típus	2,00 mg	8,0 g

A hatóanyagot (amely tablettánként 5 mg vízmentes szabad savval egyenértékű) az NF szerinti mikrokristályos cellulóz egyharmad részével és az NF szerinti vízmentes laktóz felével szalagkeverőben 5 percig 20 ford/perc sebességgel előkeverjük. Az előkeverékhez hozzáadjuk az NF szerinti mikrokristályos cellulóz fennmaradó kétharmad részét és az NF szerinti vízmentes laktóz másik felét. Az elegyet 10 percig 20 ford/perc sebességgel keverjük. Ekkor az összekevert porhoz hozzáadjuk a kroszkarmellóz-nátriumot és a keveréket tovább keverjük 5 percig 20 ford/perc sebességgel. Végül a keverékhez hozzáadjuk a magnézium-sztearátot oly módon, hogy azt 90 mesh lyukátmérőjű szitán engedjük át, és a keveréket további 5 percig keverjük 20 ford/perc sebességgel. A síkosított keveréket préseljük, és így 5 mg hatóanyagot tartalmazó tablettákat állítunk elő.

### 2. példa

Eljárás 25 mg 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszonsavat tartalmazó tabletták előállítására

Komponensek	Tablettánként	4000 tablettánként
hatóanyag (mononátriumsó-trihidrát)	32,75 mg	131,0 g
vízmentes laktóz NF	84,25 mg	337,0 g
NF mikrokristályos cellulóz	80,0 mg	320,0 g
NF magnézium-sztearát tapinthatatlan por	1,00 mg	4,0 g
kroszkarmellóz-nátrium NF-A típus	2,00 mg	8,0 g

A tablettákat lényegében az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

### 3. példa

Eljárás 50 mg 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszonsavat tartalmazó tabletták előállítására

Komponensek	Tablettánként	4000 tablettánként
hatóanyag (mononátriumsó-trihidrát)	65,55 mg	163,75 g
vízmentes laktóz NF	110,0 mg	275,0 g
NF mikrokristályos cellulóz	120,0 mg	300,0 g
NF magnézium-sztearát tapinthatatlan por	1,5 mg	3,75 g
kroszkarmellóz-nátrium NF-A típus	3,00 mg	7,5 g

A tablettákat lényegében az 1. példa szerinti eljárással állítjuk elő.

### 4. példa

Stabilitásvizsgálatok

Tablettákat készítünk a hatóanyagból (amely 5 mg vízmentes szabad 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszonsavnak felel meg tablettánként) különböző körülmények között, különböző vívmányokkal. Ezeket a tablettákat nyitott edény körülmények között 40 °C-on 75% relatív nedvességtartalomnál stabilitási vizsgálatoknak vetjük alá. A következő megfigyeléseket tettük:

1) A tableta 2 héten belül elszíneződik azoknál a készítményeknél, amelyeket nedves granulálással állítottunk elő és amelyek vízmentes laktózt tartalmaznak.

2) A tableta elszíneződés 4 héten belül figyelhető meg azoknál a készítményeknél, amelyeket nedves granulálással állítottunk elő, és amelyek hidratált laktózt tartalmaznak.

3) Négy hét után sem figyelhető meg a tableta elszíneződése azon készítmény esetén, amelyeket közvetlenül préseléssel (száraz keverékből) állítottunk elő. A hatóanyag meghatározásával igazolható, hogy a hatásképeség nem csökken ezen idő alatt és bomlástermékek sem keletkeznek.

Bár leírásunk a találmány elveit ismerteti és illusztrációs célból példákat is szerepeltet, magától értetődik, hogy a találmány gyakorlatba vétele magában foglalja az itt ismertetett eljárások és jegyzőkönyvek valamennyi alkalmi változtatását, adaptálását, módosítását, törlését vagy kiegészítését, amelyek a következő igénypontok és ekvivalenseik oltalmi körén belül vannak.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyszerkészítmény, amely kb. 0,5–40 tömeg% egy, a következők közül választott hatóanyagot vagy annak gyógyászati alkalmazható sóját:

4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
N-metil-4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-fosz-  
fonsav,

4-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-butilidén-1,1-bi-  
sz-foszfonsav,

3-amino-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propilidén-1,1-  
bisz-foszfonsav,

1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil-amino)-propilidén-  
1,1-bisz-foszfonsav,

1-hidroxi-2-[3-piridil]etilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
és

4-(hidroxi-metilén-1,1-bisz-foszfonsav)-piperidin,  
és kb. 60–99,5 tömeg% lényegében a következőkből  
álló vivőanyagot tartalmaz: vízmentes laktóz, mikro-  
kristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézi-  
um-sztearát.

2. Gyógyszerkészítmény, amely kb. 0,5–40 tö-  
meg% egy a következők közül választott hatóanyagot  
vagy annak gyógyászati lag alkalmazható sóját:

4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
N-metil-4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-bisz-fosz-  
fonsav,

4-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-butilidén-1,1-  
bisz-foszfonsav,

3-amino-1-hidroxi-propilidén-1,1-bisz-foszfonsav,

3-(N,N-dimetil-amino)-1-hidroxi-propilidén-1,1-  
bisz-foszfonsav,

1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentil-amino)-propilidén-  
1,1-bisz-foszfonsav.

1-hidroxi-2-[3-piridil]etilidén-1,1-bisz-foszfonsav,  
és

4-(hidroxi-metilén-1,1-bisz-foszfonsav)-piperidin,  
és kb. 10–80 tömeg% vízmentes laktózt

5 kb. 5–50 tömeg% mikrokristályos cellulózt;

kb. 0,5–10 tömeg% kroszkarmellóz-nátriumot; és

kb. 0,1–5 tömeg% magnézium-sztearátot tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
amely kb. 0,5–25 tömeg% hatóanyagot, kb. 30–70 tö-  
meg% vízmentes laktózt, kb. 30–50 tömeg% mikro-  
kristályos cellulózt, kb. 0,5–5 tömeg% kroszkarmellóz-  
nátriumot, és kb. 0,1–2 tömeg% magnézium-sztearátot  
tartalmaz.

4. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
amelyben a hatóanyag 4-amino-1-hidroxi-butilidén-  
1,1-bisz-foszfonsav.

5. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
amelyben a hatóanyag 4-amino-1-hidroxi-butilidén-1,1-  
bisz-foszfonsav mononátriumsó-trihidrát.

20 6. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény,  
amely kb. 1–25 tömeg% hatóanyagot, 4-amino-1-hid-  
roxi-butilidén-1,1-bisz-foszfonsav mononátriumsó-tri-  
hidrátot, kb. 40–60 tömeg% vízmentes laktózt, kb. 35–  
45 tömeg% mikrokristályos cellulózt, kb. 0,5–2 tö-  
meg% kroszkarmellóz-nátriumot és kb. 0,1–1 tömeg%  
25 magnézium-sztearátot tartalmaz.

7. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény  
tabletta formában.

30 8. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény tab-  
letta formában.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**